# PLASMINOGEN IN DER SYNOVIALFLÜSSIGKEIT

Herbert Zemke

1978

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543910_0032

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik (Klinik C)
der Universität Düsseldorf

# PLASMINOGEN IN DER SYNOVIALFLÜSSIGKEIT

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Herbert Z E M K E

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Reinauer

Referent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Jacobi

Koreferent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Klein

Meiner Frau gewidmet

Inhaltsverzeichnis:


1. Einleitung
1.1. Bedeutung der Synovialflüssigkeit für die Diagnostik
1.2. Stand der Technik
1.2.1. in der Synovialdiagnostik
1.2.2. in der Plasminogenbestimmung
1.3. Bedeutung des Plasminogens

2. Methodik und Untersuchungsmaterial
2.1. Methodik
2.1.1. Testprinzip
2.1.2. Material
2.1.3. Probenvorbereitung und Meßvorgang
2.1.4. Eichkurve
2.2. Untersuchungsmaterial

3. Ergebnisse

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Anhang
6.1. Tabellen
6.2. Literaturverzeichnis

# 1. Einleitung

## 1.1. Bedeutung der Synovialflüssigkeit für die Diagnostik

Die Gelenke sind mit einer Knorpelschicht überzogen, die den Knochen vor Abnutzung schützt und eine ungehinderte Beweglichkeit aufrecht erhält. Das Lumen zwischen den zumeist inkongruenten Gelenkflächen ist mit Synovialflüssigkeit ausgefüllt; dadurch werden auftretende Gleitwiderstände vermindert. Die Synovia ist eine inkompressible Flüssigkeit von hoher Viskosität, die auf dem Gehalt von etwa 3,5 mg Hyaluronsäure pro Gramm Flüssigkeit, gebunden in einem Komplex von 2% Protein, beruht. Durch ihre Zähigkeit und ihre geringe Schichtdicke bleibt die Benetzung der artikulierenden Knorpeloberflächen auch bei erhöhten Drucken erhalten.

Neben den primär extraartikulären Erkrankungen der Gelenke, z.B. Eiweiß- und Fettstoffwechselstörungen, gibt es Arthopathien, die mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Gelenksymptomatik einhergehen. Dabei ändert sich die Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit und damit auch ihr biomechanischer Ablauf. Außer den entzündlichen rheumatischen Gelenkerkrankungen gehen auch posttraumatische Arthropathien und postoperative Übungsergüsse mit ausgedehnter Flüssigkeitsansammlung im Gelenk einher. Die Ergußbildung im Gelenk ist mit einer Volumenänderung und einer Umverteilung der Synoviabestandteile verbunden, wobei das Volumen keine Aussage über die Intensität eventueller entzündlicher Prozesse zuläßt HUTH und KLEIN (1977).

STAFFORD, NIEDERMEIER und HOLLEY (1964) zeigten, daß die Synovialflüssigkeit eines Gelenkes mit rheumatoider Arthritis relativ weniger Hyaluronsäure enthält, und diese von einem geringeren Polymerisationsgrad ist als bei Gesunden. SANDSON und HAMERMAN (1964) konnten in diesem Zusammenhang das Auftreten pathologischer Hyaluronatproteinkomplexe, u.a. mit einem Alpha-2-Globulin des Plasmas, nachweisen. Außerdem steigt der Proteingehalt der Synovia merklich an und wird in seiner Zusammensetzung dem Blutplasma ähnlich. KRANE et al. (1977) berichten von Collagenasen in der Synovialflüssigkeit, die das Collagen der knorpeligen Gelenkauskleidung destruieren. Hauptangriffspunkte sind das Collagen der Gelenkkapsel, der Sehnen und des Knochens.

Die Auswertung der zytologischen Veränderungen im erkrankten Gelenk, so z.B. die Erhöhung der Zellzahl durch Zellinfiltrate oder Desquamation von Zellen der Synovialmembran und die morphologische Umstrukturierung der Synovialmembran, wie HUTH und KLEIN (1977) sie beschrieben haben, sind ebenso wie die biochemischen Untersuchungen ein wichtiger Faktor in der Synoviadiagnostik.

Die histologische und biochemische Aufarbeitung von Gelenkpunktaten bietet einen breiten Fächer von Parametern zu differentialdiagnostischen Überlegungen, sodaß die Aussage von HOLLANDER (1960), die eine Untersuchung der Synovia als eine in der klinischen Rheumatologie zuvernachlässigende

Untersuchungsmethode darstellt, heute wohl nicht mehr haltbar ist. Nicht zuletzt die Entwicklung einer praxisgerechten Punktionstechnik (1.2.1.) und labortechnischer Verfahren für die Routinediagnostik (1.2.2.) haben die Synoviauntersuchung in den letzten Jahren mehr und mehr aus ihrer Abseitsstellung herausgehoben.

## 1.2. Stand der Technik

### 1.2.1. in der Synovialdiagnostik

Über viele Jahre hinweg gelang es nur vereinzelt durch Punktion von Gelenken Synovialflüssigkeit und Gewebestücke der Synovialmembran zu gewinnen FORESTIER (1932), POLLEY und BICKEL (1951), ZEVELY et al. (1956), COPE (1958), MIKKLESEN et al. (1958), ROSENTHAL (1959), RODAN et al. (1960), CAUGHEY und HIGHTON (1965). Der lange Zeitraum, über den hinweg versucht wurde, Punktionsdiagnostik in einer für den Kliniker brauchbaren und den Patienten zumutbaren Form zu entwickeln, zeigt, daß die Probleme in erster Linie bei den dafür benötigten Hilfsmitteln lagen. Erst die Entwicklung von Stanzgeräten, wie dem von PARKER und PEARSON (1963) ermöglichte es, in größerem Umfang Synovia und Gewebsstücke aus dem Gelenk zu entnehmen. Bei Untersuchungen von TOLK und FÖLDI (1971), SCHUMACHER und KULKA (1972) und HUTH und KLEIN (1977) hat sich die Parker-Pearson-Nadel besonders bewährt.

HUTH und KLEIN (1977) beschreiben das Stanzgerät und seine Handhabung wie folgt:

" Die Parker-Pearson-Nadel besitzt innerhalb einer 2 mm dicken Kanüle einen Mandrin für den Einstich. Nach Ziehen des Mandrins kann die Synovialflüssigkeit aufgefangen werden. Anschließend werden 2-3ccm 1%-igen Procains injiziert und die Aspirationsnadel eingeschoben. Das mit einem Hacken und einer Aussparung versehene Ende der Nadel erlaubt ein Einzwingen von Synovialgewebspartikeln in den dafür vorgesehenen Kanülenspalt. Durch diese Konstruktion wird ein Stanz- und Saugeffekt erreicht, der 0,1 - 1,0 cm lange und 0,1 cm breite Gewebsstreifen oder 0,1 x 0,5 cm große Gewebsstücke gewinnen läßt. Die Menge des durch Biopsie gewonnenen Gewebsmaterial variiert bei den verschiedenen Erkrankungen; bei entzündlich-ödematös verdickter Synovialmembran werden ohne wesentlichen Unterdruck größere Synovialmembranstreifen gewonnen. Dies gilt vor allem für akute und chronische, noch floride Synovitiden. Bei entzündlich bedingten Gelenkleiden muß das Gelenk nach der Kapselbiopsie sorgfältig komprimiert werden, um eine Nachblutung im aufgelockerten und stärker vaskularisierten Gewebe zu verhindern. Bei athrophischer und sklerosierter Gelenkkapsel sind die gewonnenen Gewebspartikel in der Regel spärlicher; sie füllen die Lücke der Aspirationsnadel nur teilweise aus. Bei derber Gelenkkapsel und arthrotischen Randwülsten muß mit besonderer Vorsicht punktiert werden, um ein Abrechen der Punktionsnadel zu vermeiden.

Dies trifft besonders für die chronischen, proliferativen rheumatoiden Arthritiden, Arthrosen und Arthralgien bei Sklerodermie zu FRAGA et al. (1967). Bei entzündlichen Hauterkrankungen und bei Verdacht auf Morbus Behćet darf nur in Ausnahmefällen eine Gelenkpunktion oder -injektion, wegen der damit verbundenen eitrigen Hautläsion, durchgeführt werden. Bei florider Psoriasis im Bereich der Streckseiten der Gelenke ist eine Kapselbiopsie aus gleichen Gründen kontraindiziert.

Für alle Gelenke sind strenge Asepsis in Form von Haarentfernung durch Rasur, Entfettung der Haut durch Alkohol sowie mehrfache Jodierung und Abdecken der Umgebung durch sterile Tücher zu beachten ..."

Abb. 1 - Biopsienadel nach PARKER und PEARSON. Oben: Stichkanüle mit Mandrin. Unten: Punktionskanüle mit spitzennaher Aussparung zur Gewebsentnahme.

Aus: Punktionsdiagnostik von Gelenken, Huth, F., Klein, W., Enke Verlag, Stuttgart (1977)

1.2.2. In der Plasminogenbestimmung (Methodenvergleich)

Die Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse von DASTRE (1893), DELENZE und POZERSKI (1902) und NOLF (1921), die den Vorgang der Proteolyse (Fibrinolyse) beschrieben, brachten erst KAPLAN (1944), CHRISTENSEN (1945) und CHRI-

STENSEN und MAC LEOD (1945) in den richtigen physiologischen Zusammenhang. Sie zeigten, basierend auf den Ergebnissen von TILLETT und GARNER (1933), daß der Extrakt von ß-hämolysierenden Streptokokken zur Fibrinolyse fähig war; jedoch nicht der Streptokokkenextrakt alleine, sondern nur das Zusammenwirken von Extrakt und Plasma löste die Reaktion aus. Als Schlußfolgerung aus dieser Beobachtung ergab sich, daß im Plasma eine spezifische Protease in einer inaktiven Form vorliegen muß, die durch Aktivatoren (z.B. Streptokokkenextrakt) in ihre aktive Form überführt wird. CHRISTENSEN (1945) bezeichnete die plasmatische Protease als "Plasmin" und die Vorstufe als "Plasminogen". Dieses Plasminogen-Plasmin-Modell der Fibrinolyse hat noch heute Gültigkeit.

Um einzelne Parameter des Fibrinolysesystems sowohl qualitativ als auch quantitativ zu erfassen, hat die Forschung eine Vielzahl von Methoden entwickelt. Die Wichtigsten seien an dieser Stelle genannt.

Grundsätzlich läßt sich Plasminogen direkt, d.h. chemisch und immunchemisch, oder indirekt, durch Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin, bestimmen.

Bei den direkten Verfahren wird Plasminogen als Antigen oder durch radioaktive Markierung von Proteingruppen erfaßt. Die Methoden benötigen einen sehr großen technischen Aufwand, der sich allerdings in einer hohen Sensibilität niederschlägt. Es ist jedoch bei den immunologischen Tests von

Nachteil, daß mit ihnen keine Unterscheidung zwischen Plasminogen und Plasmin getroffen werden kann. Die direkten Methoden werden in der Hauptsache als Ergänzung zu den enzymatischen Verfahren angewandt, um deren Ergebnisse abzusichern.

Die radiale Immundiffusion nach MANCINI, CARBONARA und HEREMANS (1965) stellt die gebräuchlichste direkte Untersuchungsmethode dar. Plasminogen reagiert dabei als Antigen mit einem immunologischen Antikörper. Die Plasminogenkonzentration ist direkt proportional dem Quadrat des Durchmessers der Reaktionszone. Somit läßt sich der Plasminogengehalt aus einer Eichkurve mit bekannten Konzentrationen errechnen.

Die indirekten Methoden arbeiten mit einer Aktivierung von Plasminogen, das entweder als Aktivator oder als Plasmin bestimmt wird. Das spezifische Substrat ist plasminogenhaltiges Rinderfibrinogen, als Standardgerinnsel bei der Clot-Lysis-Time nach CHRISTENSEN (1949) oder als vorgefertigte Fibrinplatten beim Test nach ASTRUP und MULLERTZ (1952). Humanplasminogen wird mit einem Überschuß an Streptokinase in Aktivator umgewandelt. Dieser Aktivatorkomplex überführt Rinderplasminogen in Rinderplasmin, das seinerseits Rinderfibrinogen in Fibrinogenspaltprodukte lysiert. Der Clot-Lysis-Test arbeitet mit sehr hohen Verdünnungen, ist somit weitgehend unempfindlich gegen störende Faktoren, wie Proteasen und Plasmininhibitoren, und deshalb von ausgezeichneter Empfindlichkeit. Der Nachteil liegt jedoch in

der Schwierigkeit, die Lysiszeit des Standardgerinnsels exakt abzulesen.

Die hochspezifischen Methoden, wie die Esterolyse nach TROLL, SHERRY und WACHMAN (1945) und die Caseinolyse nach REMERT und COHEN (1949), die von HEDNER und NILSSON (1965 und 1971) weiterentwickelt wurde, sind zwar von hoher Empfindlichkeit, aber nur an gereinigtem Plasminogen anwendbar. Sie verlangen außerdem in der Vorbereitung und Durchführung einen großen technischen und zeitlichen Aufwand. Daher sind diese Verfahren für eine schnelle Diagnostik und für Routinezwecke wenig geeignet.

Das von JACOBI (1975) entwickelte Verfahren vereint die hohe Empfindlichkeit des Clot-Lysis-Tests mit der exakt und leicht durchzuführenden Messung der Gerinnungszeit. Der Aktivator aus Humanplasminogen und Streptokinase induziert die Spaltung von Rinderfibrinogen durch Rinderplasmin. Der Zusatz von Thrombin verzögert die Gerinnungszeit in Abhängigkeit der Menge der Fibrinogenspaltprodukte. Sie ist wiederum abhängig von der Aktivatorkonzentration, somit auch vom Humanplasminogen. Auf Grund der Aktivatorwirkung kann die Probe auf 1 : 200 vorverdünnt werden. Die störenden Faktoren sind dadurch auf ein zuvernachlässigendes Maß reduziert. Die Messung erfolgt im Koagulometer und erlaubt eine schnelle und genaue Bestimmung des Plasminogengehalts der Probe.

## 1.3. Bedeutung des Plasminogens

Die kaskadenförmig, über dreizehn Faktoren ablaufende Blutgerinnung bildet mit ihrem Endprodukt Fibrin den ersten provisorischen Wundverschluß. Physiologischerweise wird die Aktivität des Systems schon durch Substanzen gehemmt, die während des Gerinnungsprozesses entstehen; so ist Thrombin selbst von hemmendem Einfluß auf die Faktoren V und VIII und bei der Spaltung des Prothrombin-Komplexes entsteht ein den Faktor X hemmendes "Antiplasmathromboplastin".

Neben diesem Eigenhemmungsmechanismus des Gerinnungssystems existiert die Fibrinolyse. Die aktive Substanz des fibrinolytischen Systems ist das Plasmin, ein proteolytisches Enzym mit hoher Affinität zu Fibrin. Plasmin wird aus seiner inaktiven Vorstufe Plasminogen durch die Wirkung natürlicher bzw. körperfremder Aktivatoren gebildet. Neben der Leber werden die Nieren als Bildungsort des Plasminogens diskutiert. In eosinophilen Granulocyten findet sich ebenfalls Plasminogen. Die natürlichen Aktivatoren des Plasminogens kommen in folgenden Geweben des Körpers besonders reichlich vor: Lunge, Prostata, Uterus, Venen und Endothelzellen von Kapillaren. Im Blut liegt der Plasminogenaktivator in einer inaktiven Vorstufe vor und wird durch die Wirkung des aktiven Faktor XII zum Plasminogenaktivator. Die Urokinase im Harn stellt ebenfalls einen natürlichen Aktivator dar.

Neben den natürlichen, körpereigenen Aktivatoren kommen in verschiedenen Bakterien Plasminogenaktivatoren vor,

z.B. Staphylo- und Streptokinase. Die Wirkung dieser Aktivatoren erfolgt jedoch nicht direkt, sondern über den Weg der Komplexbildung mit Plasminogen bzw. Plasmin.

Die Fibrinolyse (Abb. 2) vermeidet durch die Wirkung des Plasmins die unkontrollierte Ausbreitung eines physiologischen, lokalisierten Gerinnungsprozesses. Die proteolytische Wirkung des Plasmins führt zur Bildung ungerinnbarer Fibrinspaltprodukte, die ihrerseits die Polymerisation des Fibrins und somit eine weitere Fibrinbildung hemmen. Auch in nichttraumatischen Situationen erfüllt die Fibrinolyse durch die Aufrechterhaltung des physiologischen Gleichgewichts gegenüber der Gerinnung eine wichtige Funktion. So tritt unter physischem Streß eine Aktivierung der Fibrinolyse ein, um den gleichzeitig aktivierten Prozeß der Blutgerinnung zu neutralisieren.

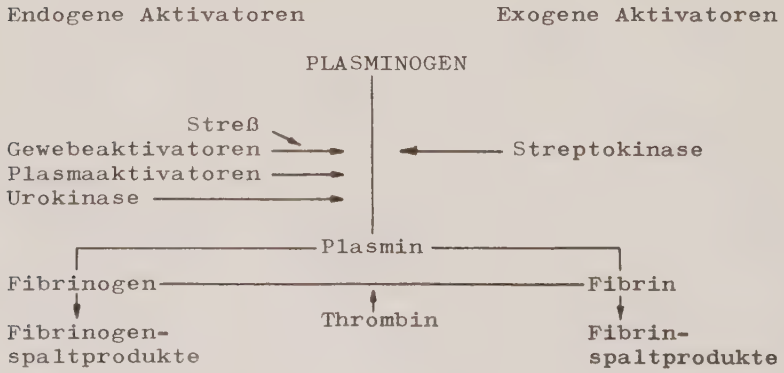


Abb. 2 - Schema der Fibrinolyse

Neben seiner physiologischen und kontrollierten Wirkungsweise in der Fibrinolyse hat Plasminogen und/oder Plasmin bei entzündlich destruktiven Prozessen einen aktivierenden Einfluß auf Proteasen.

KRANE et al. (1977) wiesen an Zellkulturen rheumatoider Arthritiden und auch in vivo die Sekretion einer spezifischen Collagenase aus den Synovialzellen nach. Diese ist in der Lage Collagen zu spalten, das in seiner fibrillären Form normalerweise resistent gegen Proteasen ist. Die als Proenzym sezernierte Collagenase wird durch Plasmin in seine aktive Form überführt. Die Sekretion ist an den Kontakt der Synovialzelle mit den sog. " soluble factors " gebunden, die nur unter bestimmten pathophysiologischen Umständen , z.B. bei entzündlichen Prozessen, in der Synovialflüssigkeit zu finden sind.

Im Folgenden soll mittels der koagulometrischen Plasminogenbestimmung nach JACOBI (1975) der Plasminogengehalt in der Synovialflüssigkeit entzündlicher und nicht entzündlicher Arthropathien bestimmt werden, um gegebenenfalls an Hand der Plasminogenwerte eine Aussage über das Ausmaß bzw. die Aggressivität eines Gelenkprozesses machen zu können.

## 2. Methodik und Untersuchungsmaterial

### 2.1. Methodik

#### 2.1.1. Testprinzip

Die Bestimmung des Plasminogens über eine Aktivitätsmessung erfolgt, wie in 1.2.2. dargestellt, in der Regel durch die Auflösung eines Standardgerinnsels. Der Nachteil, dabei genaue und reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen, liegt in der Schwierigkeit das Ende der Lyse exakt zu bestimmen.

Bei der, in der Untersuchung verwendeten Methode nach JACOBI (1975) ist an die Stelle der schlecht ablesbaren Lysiszeit die genau definierte Gerinnungszeit getreten; d.h. Plasminogen wird indirekt über die Gerinnungszeit bestimmt. Das setzt voraus, daß Antiplasmine eliminiert oder die Reaktion zu Ungunsten der Antiplasmine verschoben wird und, daß Plasminogen aktiviert wird. Die Eliminierung der Antiplasmine mit Iso-amyl-alkohol, wie MONKHOUSE et al. (1972) sie beschrieben haben, ist ein gangbarer, aber umständlicher Weg.

Die einfachste Möglichkeit, störende Einflüsse zu umgehen, hat CHRISTENSEN (1949) mit dem Clot-Lysis-Test aufgezeigt. Der nach dem Aktivatorprinzip arbeitende Test bietet durch die hohe Probenverdünnung den Vorteil, daß er weitgehend unempfindlich gegenüber Proteasen, Antikörper gegen Streptokinase und Plasmainhibitoren ist. Dieses CHRISTENSEN' Prinzip der Inhibitorenverdünnung bzw. -eliminierung fand,

ebenso wie die Beobachtung von HEIMBURGER, Eingang in die Koagulometermethode. HEIMBURGER (1972) stellte fest, daß der Aktivatorkomplex aus Humanplasminogen und Streptokinase nicht nur die Umwandlung von menschlichem, sondern auch tierischem Plasminogen in Plasmin katalysiert.

Der Aktivator, das Humanplasminogen der Probe, gebildet durch die Zugabe von Streptokinase im Überschuß, führt zur Umwandlung von Rinderplasminogen in Plasmin. In Abhängigkeit der Menge der entstandenen Fibrinogenspaltprodukte verzögert die Zugabe von Thrombin die Gerinnungszeit. Die Entstehung der Spaltprodukte ist wiederum abhängig von der Aktivatorkonzentration, somit vom Humanplasminogengehalt der Probe. Durch die Aktivatorwirkung kann die Probe auf 1 : 200 vorverdünnt werden. Um störende Einflüsse zu eliminieren, genügt es bei der Plasminogenbestimmung in der Synovia die Probe auf 1 : 100 vorzuverdünnen.

Die Abbildung 3 zeigt das Testprinzip: Der Überschuß an Streptokinase führt zur vollständigen Umwandlung des Humanplasminogens in Aktivator, und zwar nur des Humanplasminogens, da Rinderplasminogen streptokinaseunempfindlich ist. Streptokinase, Rinderplasminogen und Rinderfibrinogen können deshalb zu einem Reagenz vereinigt werden. Während einer Inkubationszeit laufen die oben beschriebenen Reaktionen nach Zugabe der vorverdünnten zum Reagenz in einem Testansatz bis zu den Fibrinogenspaltprodukten (FDP) ab. Mit Zugabe von Thrombin und gleichzeitiger Ingangsetzung des

Koagulometers wird dann die Gerinnungszeit des Rinderfibrinogens gemessen, die durch die Fibrinogenspaltprodukte gehemmt ist.

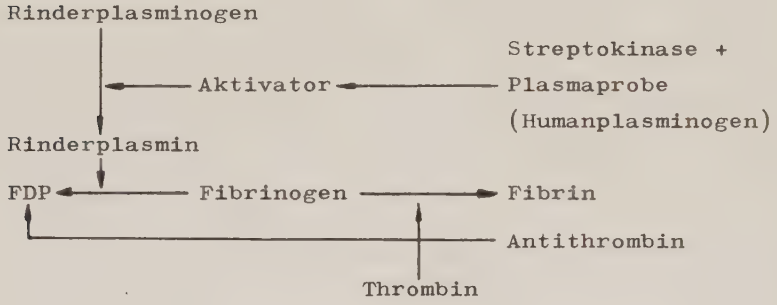


Abb. 3 - Prinzip der Bestimmung von Humanplasminogen im Koagulometer

2.1.2. Material

Tris-Puffer pH 8,0

Plasminogenreagenz (Behring-Werke)

Das Plasminogenreagenz besteht aus einer 0,4%-igen Rinderfibrinogenlösung mit konstantem Rinderplasminogengehalt und 2 000 IE Streptokinase/ml gelöst in Tris-Puffer pH 8,0 . Es ist nach einem bestimmten Verfahren stabilisiert und lyophilisiert.

2.1.3. Probenvorbereitung und Meßvorgang

Geräte: Koagulometer nach SCHNITGER und GROSS,
Fa. Amelung, Lemgo-Brake
Eppendorfpipetten

Die Synovialflüssigkeit, nach der in 1.2.1. dargestellten Punktionstechnik gewonnen, wird zur Eliminierung der Hemmstoffe mit Tris-Puffer pH 8,0 im Verhältnis 1 : 100 vorverdünnt, und zwar geometrisch in zwei Schritenn von 1 : 10 .

Meßvorgang:

0,2 ml Plasminogenreagenz
+ 0,1 ml Synovialflüssigkeit (1 : 100 vorverdünnt)
exakt 3 Min. Inkubation bei 37° C,

+ 0,05 ml Testthrombin (3 NIH E/ml), gleichzeitig starten des Koagulometers und messen der Gerinnungszeit.

2.1.4. Eichkurve

Die Berechnung des Plasminogengehalts der Probe erfolgt an hand einer mit Mischplasma erstellten Eichkurve. Dabei ist jedoch das geänderte Verdünnungsverhältnis der Probe zu berücksichtigen. JACOBI et al. (1978) beschrieben die Anfertigung der Eichkurve wie folgt:

"Ein Mischplasma von 15 Normalpersonen wurde zur Erstellung der Eichkurve in einer geometrischen Verdünnungs-

reihe, beginnend mit 1 : 100 (100%), 1 : 200 (50%), usw., in den Test eingesetzt. Die Mittelwerte der Gerinnungszeiten der einzelnen Verdünnungen ergeben in einem linearen Koordinatensystem mit der Gerinnungszeit als Ordinate und dem Plasminogengehalt als Abszisse eine Gerade (Abb. 4), die bei Verwendung der oben genannten Reagentien die Zeitachse zwischen 40 und 50 Sekunden schneidet (Puffer anstelle von Plasma). Von jeder Bestimmung wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt, und bei Unterschieden von mehr als 5% wurde die Bestimmung wiederholt.

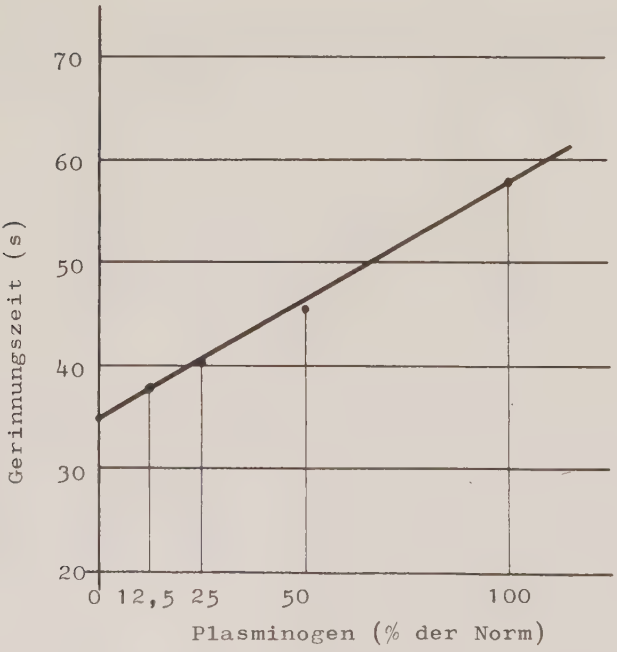


Abb. 4 - Eichkurve für Humanplasminogen

## 2.2. Untersuchungsmaterial

Die untersuchte Synovialflüssigkeit stammte von 66 Patienten die, entweder stationär oder ambulant, in der Orthopädischen Klinik behandelt wurden. Das Patientenkollektiv stellt eine inhomogene Gruppe dar, da einerseits keine speziellen Auswahlkriterien getroffen wurden und andrerseits in vielen Fällen den Gelenkprozessen Krankheitsbilder schwer zuzuordnen waren. Allen Patienten ist jedoch das Symptom "Gelenkerguß" gemeinsam. Klinisch konnten die Gelenkergüsse in solche entzündlicher und nicht entzündlicher Genese eingeteilt werden. Spezifiziert man diese grobe Einteilung nach den im Vordergrund stehenden Symptomen, so ergibt sich folgende Aufteilung:

Der arthrotisch induzierte Reizerguß stellte die größte Gruppe der nicht entzündlichen Gelenkergüsse dar. Gelenkaffektionen traumatischer Gense, Stoffwechselerkrankungen und postoperative Übungsergüsse finden sich ebenfalls in dieser Gruppe.

Die rheumatoide Arthritis, in ihren verschiedenen Ausprägungsformen, z.B. als juvenile oder chronische rheumatoide Arthritis bildet, neben der Psoriasis-Arthritis, dem Morbus Reiter und der Bechterewschen Erkrankung, in der Gruppe der entzündlichen Ergüsse den Hauptteil des Patientengutes.

Ein Teil der Punktate stammte von Patienten, bei denen alleine das Symptom Gelenkerguß im Vordergrund stand,

ohne daß eine auslösende Grunderkrankung zu erkennen war. Somit war nur eine Klassifizierung in entzündlich und nicht entzündlich möglich, nicht aber die Zuordnung zu spezifischen Grunderkrankungen.

Die Punktate wurden nach der in 1.2.2. beschriebenen Technik gewonnen und sowohl zytologisch als auch laborchemisch weiterverarbeitet, d.h. die Gesamtzahl der weißen Blutzellen pro ccm wurde, soweit es möglich war, in der Rosenthal-Zählkammer bestimmt und ein Ausstrichpräparat zur histologischen Begutachtung und Zelldifferenzierung angefertigt. Der Rest des Punktates, in Eppendorf-Reagiergefäße abgefüllt und verschlossen, wurde tiefgefroren und in einem Zeitraum von fünf Monaten bis zu einigen Tagen nach der Punktion aufgearbeitet. Die Anderen, in der Arbeit verwendeten Laborparameter, wie BSG und Alpha-2-Globulin, sind im peripheren Blut bestimmt worden.

## 3. Ergebnisse

Die mittels koagulometrischer Plasminogenbestimmung nach JACOBI (1975) gewonnenen Meßdaten wurden einer statistischen Auswertung unterzogen. Dabei war die Beziehung von Plasminogenwerten zu anderen Labordaten von besonderem Interesse.

Die Patienten wurden, an Hand der klinisch erstellten Diagnose, in die beiden Gruppen "entzündlich" und "nicht entzündlich" eingeteilt. Es wurde geprüft, ob sich diese Gruppen bezüglich der Variablen Zellzahl und Plasminogen signifikant unterscheiden.

Da es sich um einen multivarianten Zweigruppenvergleich handelt, wurde der Hotelling $T^2$-Test" angewendet. Mit einem T-Wert von 22,58 ergibt sich ein signifikanter Unterschied zu einem Niveau von 0,01 .

Die einzelnen t-Tests für den Mittelwertvergleich zwischen den Variablen ergaben ebenfalls signifikante Unterschiede zu einem Niveau von 0,01 .

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt und in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

Tab. 1 - Hotelling $T^2$-Test und einzelne t-Tests

$T^2 = 22,58$ p 0,01

| Variable | Gruppe | Mittelwert | S.E.M. | n | t | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Plasminogen | EZ | 86,78 | 7,71 | 40 | 3,26 | 0,002 |
| | NEZ | 52,18 | 5,67 | 26 | | |
| Zellzahl | EZ | 12 951,39 | 2 029,23 | 36 | 3,83 | 0,001 |
| | NEZ | 1 934,21 | 861,57 | 19 | | |

EZ = entzündlich
NEZ = nicht entzündlich
S.E.M. = standard error of the mean $(\frac{s}{\sqrt{n}})$

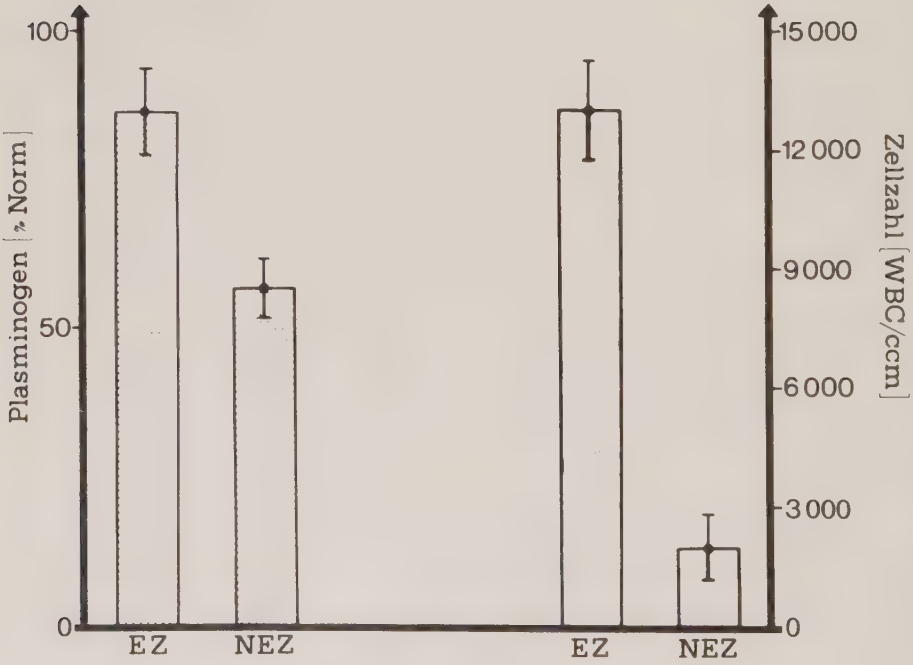


Abb. 5 - t-Test für den Mittelwertvergleich

Unabhängig vom Hotellings $T^2$-Test wurden einzelne Labordaten auf ihre Korrelation zum Plasminogengehalt überprüft. Dabei erfolgte bei allen Werten eine Aufteilung in die Gruppen "entzündlich" und "nicht entzündlich".

Die BSG-Werte (1. und 2.Stunde) und die Alpha-2-Globulin-Werte aus der Gruppe "nicht entzündlich" zeigten, wie die übrigen in Tabelle 2 aufgeführten Labordaten, keine signifikanten Zusammenhänge mit den Plasminogenwerten.

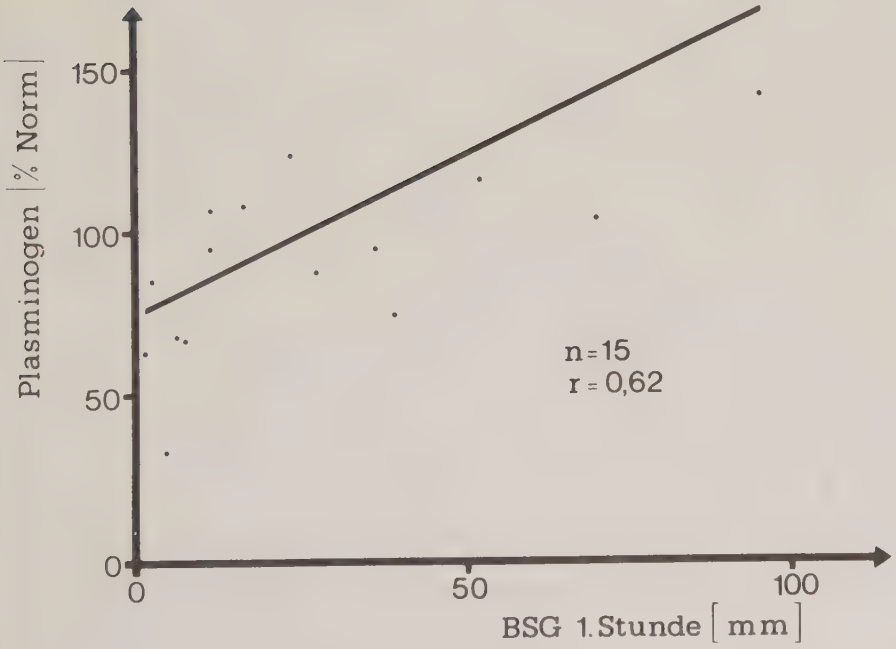


Abb. 6 - BSG 1.Stunde/Plasminogen

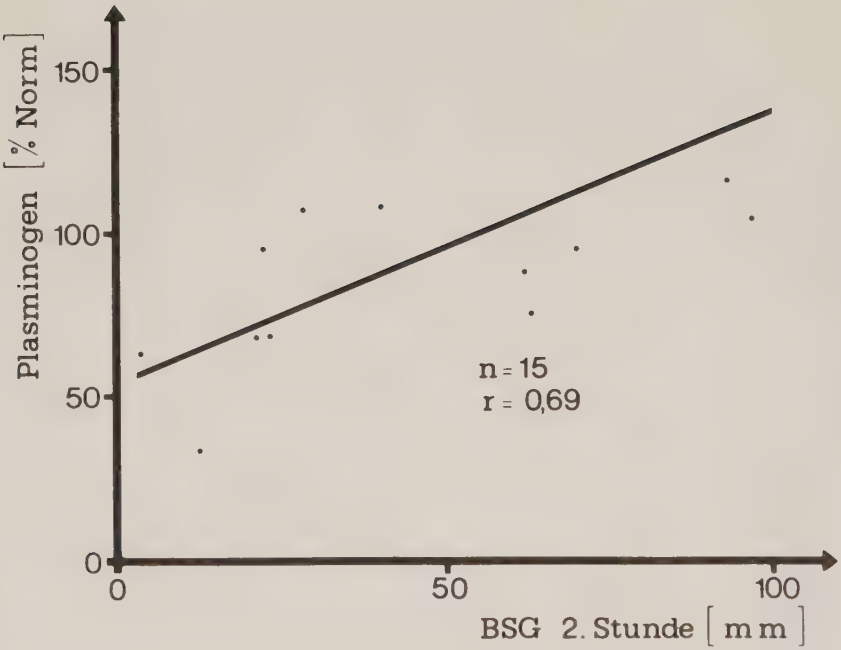


Abb. 7 - BSG 2.Stunde/Plasminogen

In den Abbildungen 6 und 7 sind die Korrelationsberechnungen der BSG-Werte aus der Gruppe "entzündlich" zu Plasminogen dargestellt. Die Auswertung ergab BSG 1.Std/ Plasminogen, bei n = 15 , ein r von -0,62 , für die BSG-Werte der 2.Stunde, bei n = 15 , ein r von 0,69 . Die Ergebnisse lassen im Zusammenhang mit der graphischen Darstellung eine signifikante Korrelation erkennen. Aus Platzgründen wurde ein Wertepaar nicht in die graphische Darstellung mit einbezogen.

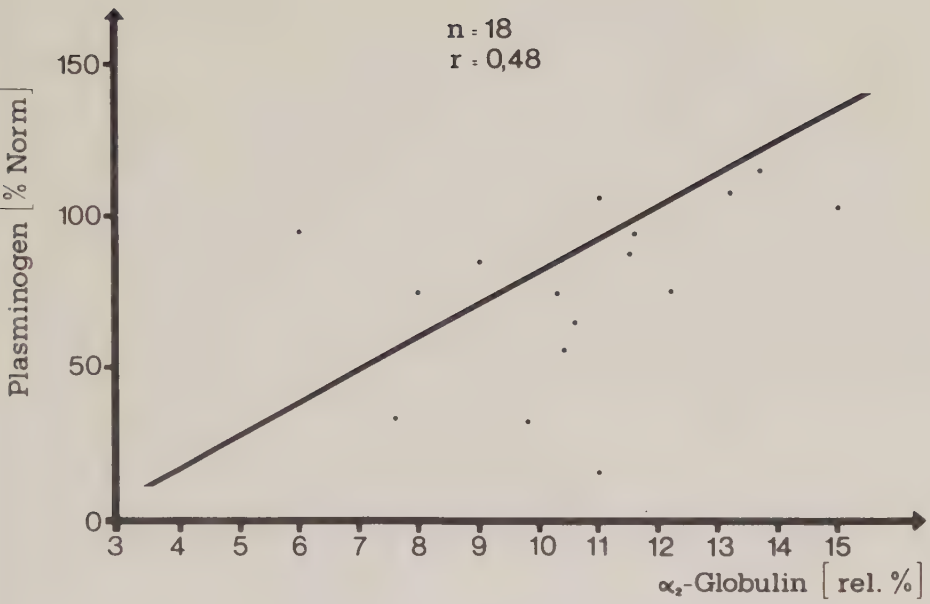


Abb. 8 - Alpha-2-Globulin/Plasminogen

Auch die Fraktionen der Serumelektrophorese wurden auf ihren Zusammenhang mit den Plasminogenwerten überprüft. In Abbildung 8 ist die Beziehung zwischen Alpha-2-Globulin und Plasminogen dargestellt. Die Meßwerte zeigen zwar eine Streuung um die mathematisch bestimmte Regressionsgerade, die Korrelationsberechnung ergibt jedoch einen Korrelationskoeffizienten von 0,48 . Die ermittelten Ergebnisse ergeben, bei n=18 , eine lineare Korrelation zwischen Alpha-2-Globulin und Plasminogen. Auch in dieser Abbildung wurden aus Platzgründen zwei Wertepaare nicht dargestellt.

## 4. Diskussion

Neben seinen bekannten Eigenschaften in der Fibrinolyse, hat Plasminogen bei entzündlich destruktiven Prozessen einen aktivierenden Einfluß auf Collagenasen HARRIS (1977).

ALLISON et al. (1977) zeigten, daß auch von der Synoviazelle ein Plasminogenaktivator sezerniert wird. Plasminogen wird zu Plasmin umgewandelt und vermag so die als Proenzym sezernierte Collagenase in ihre aktive Form zu überführen. Die Sekretion dieser knorpeldestruierenden Enzyme ist, wie schon in 1.3. erwähnt, an bestimmte pathophysiologische Umstände gebunden, z.B. die veränderte Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit bei entzündlichen Prozessen.

Daß Plasminogen in der Synovialflüssigkeit meßbar ist, zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Das von JACOBI (1975) entwickelte Verfahren war ohne Mehraufwand in Probenvorbereitung und Meßvorgang auf die Synovia anwendbar und lieferte reproduzierbare Ergebnisse. Die einzige Modifikation gegenüber der Bestimmung im Plasma lag in der Änderung der Vorverdünnung der Probe.

Das Plasminogen wird im Koagulometer bestimmt. Dabei wird 0,1 ml der auf 1 : 100 vorverdünnten Synovia mit 0,2 ml Plasminogenreagenz exakt 3 Minuten bei 37° C inkubiert und nach Zugabe von 0,05 ml Thrombin die Gerinnungszeit gemessen.

Das Plasminogenreagenz enthält Rinderfibrinogen (400 mg/dl), Rinderplasminogen und Streptokinase (2 000 E/ml)

im Überschuß. Diese Zusammensetzung ist möglich, da Rinderplasminogen nicht durch Streptokinase aktiviert wird. Der Überschuß an Streptokinase im Reagenz wandelt jedoch bei Zugabe von humanem Plasminogen dieses vollständig in Aktivator um. Im stöchiometrischen Verhältnis bewirkt der Aktivator die Umwandlung von Rinderplasminogen in Rinderplasmin, das im äquivalenten Verhältnis Rinderfibrinogen spaltet. Das nach der Inkubationszeit zugegebene Thrombin, verlängert, in Abhängigkeit der Menge des gespaltenen Fibrinogen, die Gerinnungszeit, die dann mittels Koagulometer exakt bestimmt werden kann.

Die Vorverdünnung der Probe auf 1 : 100 ist möglich, da der Aktivator in einer Verstärkerreaktion Rinderplasminogen zu Rinderplasmin umwandelt, und sie ist notwendig, um den störenden Einfluß von Antiplasminen zu eliminieren.

Die klinisch erstellten Diagnosen erlaubten, das Patientenkollektiv in zwei Gruppen einzuteilen:
1. Patienten mit Gelenkergüssen entzündlicher Genese, z.B. rheumatoide Arthritis, Morbus Reiter, Psoriasis-Arthritis,
2. Patienten mit Gelenkergüssen nicht entzündlicher Genese, wie bei aktivierter Arthrose, posttraumatischer Arthropathie, postoperativem Übungserguß und anderer statisch bedingter Gelenkerkrankungen.

Nach Abschluß der Messungen bestätigte sich diese Grobeinteilung durch den deutlichen Unterschied des Plasminogengehalts in den beiden Gruppen. Die statistische Aus-

wertung mittels "Hotelling $T^2$-Test" ergibt für die Gruppe "entzündlich" einen Plasminogenmittelwert von 86,78 , für die Gruppe "nicht entzündlich" einen Mittelwert von 52,18. Aus diesen Ergebnissen, somit aus der Höhe des Plasminogengehalts, lassen sich gewisse Rückschlüsse auf das Geschehen im Gelenk ziehen. Diese Rückschlüsse haben jedoch in der isolierten Betrachtungsweise "Diagnose-Plasminogengehalt" nur hinweisenden Charakter und können nicht als Beweis für einen, wie auch immer gearteten Gelenkprozeß angesehen werden.

Bezieht man allerdings weitere Laborparameter, wie BSG, Alppa-2-Globulin und Zellzahl, die bei entzündlichem Geschehen einer gewissen Änderung unterliegen, in die Betrachtung der Aussagekraft des Plasminogengehalts mit ein, so müssen zwischen Plasminogen und den oben genannten Entzündungsparametern Zusammenhänge bestehen.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse bestätigt sich diese Vermutung. Im Gegensatz zu den nicht entzündlichen Gelenkprozessen, ist im entzündlich veränderten Gelenk nicht nur das Plasminogen, sondern auch die Zellzahl (WBC/ccm) deutlich und statistisch signifikant erhöht (Abb. 5). Die BSG-Werte der ersten,wie auch der zweiten Stunde sind, wie die Abbildungen 6 und 7 verdeutlichen, mit dem Plasminogengehalt korreliert. Bei der statistischen Aufarbeitung ließ sich ein Korrelationskoeffizient von 0,62 bzw. 0,69 ermitteln. Das Alpha-2-Globulin steht ebenso, wie die oben

erwähnten Laborparameter, in deutlich signifikanter Korrelation, r = 0,48 , zum Plasminogengehalt der Patienten in der Gruppe "entzündlich".

Der erhöhte Plasminogenspiegel im entzündeten Gelenk läßt sich am ehesten wie folgt interpretieren:

1. Es wäre denkbar, daß nicht nur der von ALLISON et al. (1977) beschriebene Plasminogenaktivator, sondern auch Plasminogen von der Synoviazelle sezerniert wird.

Bei den synovialen Randzellen unterscheidet man sog. A- und B-Zellen, die bei entzündlichen Veränderungen, z.B. rheumatoide Arthritis, vermehrt sind. A-Zellen haben phagocytierende Eigenschaften und leiten sich von Macrophagen her. Den B-Zellen, sie haben ein ausgeprägtes Ergastoplasma, wird die Synthese der Synovialflüssigkeit zugeschrieben.

Aus der Eiweißsynthese der B-Zellen könnte also auch das Plasminogen der Synovia stammen.

2. Eine weitere Interpretationsmöglichkeit besteht darin, die Höhe des Plasminogengehalts in der Synovia durch passive Diffusionsvorgänge zu erklären. HARTMANN und DEICHER (1976) beschreiben eine Permeabilitätserhöhung der Synovialmembran bei entzündlichen Gelenkveränderungen. Die Durchlässigkeit der Synovialmembran erhöht sich soweit, daß es zum Einstrom von großmolekularen Eiweißen, wie Fibrinogen, Alpha-2-Makroglobulin, Haptoglobin und Immunglobulinen, aus dem Blutplasma kommt.

Der Vergleich der Molekulargewichte (MG) von Plas-

minogen, MG=54 000, und Alpha-2-Macroglobulin, MG=820 000, deutet auf die Richtigkeit der Annahme hin, daß der erhöhte Plasminogengehalt durch passive Diffusionsvorgänge entsteht.

Für die klinische Diagnostik hat die Synoviaanalyse folgende Bedeutung:

1. Die Bestimmung des Plasminogens mittels der Koagulometermethode nach JACOBI (1975) hat den Vorteil, daß das Verfahren durch seine Einfachheit ohne großen zeitlichen und technischen Aufwand in kurzer Zeit exakte Ergebnisse liefert, und

2. daß, ein erhöhter Plasminogengehalt die Tendenz zur Destruktion prognostisch anzeigt. Dafür sprechen zum einen die theoretischen Überlegungen über das Zustandekommen des erhöhten Plasminogenspiegels, zum anderen die Ergebnisse von KRANE et al. (1977), die die Sekretion einer spezifischen Collagenase beschreiben, die ihrerseits von Plasmin aktiviert wird und den Gelenkknorpel destruiert.

Ob die Höhe des Plasminogenspiegels tatsächlich prognostisch verwertet werden kann, um Destruktionen vorherzusagen, können erst Langzeitbeobachtungen an einem größeren Patientenkollektiv erbringen. Aus diesem Grung ist es unbedingt erforderlich, Plasminogen routinemäßig zu messen. Erst dann ergägen sich Möglichkeiten destruktiven Gelenkprozessen, z.B. durch Plasmininhibitoren, gezielt und wirksam vorzubeugen.

## 5. Zusammenfassung

In Gelenkpunktaten von 66 Patienten der orthopädischen Klinik wurde mittels der Koagulometermethode von JACOBI (1975) der Plasminogengehalt bestimmt. Neben den Plasminogenwerten wurden außerdem noch folgende Laborparameter in die Untersuchung miteinbezogen:
Zellzahl (WBC/ccm) im Punktat,
Komplementfraktion ß1A,
Hämoglobingehalt,
Serum-Elektrophorese.

Nach Erfassung der Daten ließ sich das Patientenkollektiv in die Gruppen "entzündlich" und "nicht entzündlich", bezüglich der Genese des Gelenkprozesses, einteilen.

Die Variablen Zellzahl und Plasminogen aus beiden Gruppen wurden mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung nach dem multivarianten Hotelling $T^2$-Test miteinander verglichen und zeigten statistisch signifikante Unterschiede. Die übrigen Daten, nach "entzündlich" und "nicht entzündlich" getrennt, wurden unter Verwendung der Korrelationsrechnung auf Zusammenhänge mit dem Plasminogengehalt geprüft. Dabei ergaben sich für die BSG-Werte, 1. und 2.Stunde, und die Alpha-2-Globulinfraktion aus der Gruppe "entzündlich" signifikante Korrelationen zum Plasminogengehalt. Die entsprechenden Werte aus der Gruppe "nicht entzündlich" ließen sich nicht in Korrelation zu den Plasminogenwerten bringen.

Die restlichen Fraktionen der Serumelektrophorese, das Gesamteiweiß, die Komplementfraktion ß1A und die Hämoglobinwerte zeigten ebenfalls keinen Zusammenhang mit den Plasminogenwerten.

Die gewonnenen Ergebnisse lassen in Verbindung mit den klassischen Entzündungsparametern den Schluß zu, daß der erhöhte Plasminogengehalt der Synovia die Tendenz zur Destruktion des Gelenkknorpels anzeigt.

# 6. Anhang

## 6.1. Tabellen

Tab. 2 - Einzelmeßwerte (Übersicht I)

| Lfd. Nummer | Diagnose * | Plasminogen (%) | Zellzahl (WBC/ccm) | BSG 1.Std. (mm) | BSG 2.Std. (mm) | Komplement (mg/dl) | Hämoglobin (g/dl) | Gesamteiweiß (g/dl) | Serum-Elektrophorese | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | Albumine | $\alpha_1$-Fraktion | $\alpha_2$-Fraktion | ß-Fraktion | -Fraktion |
| 1 | 8 | 63,0 | 600 | 1 | 3 | 74 | | | | | | | |
| 2 | 10 | 14,1 | 50 | 5 | 15 | | 12,6 | 7,4 | 57,4 | 3,0 | 9,8 | 10,5 | 19,3 |
| 3 | 1 | 76,0 | 12 500 | | | | 9,1 | 8,4 | 39,3 | 5,4 | 12,2 | 12,9 | 30,2 |
| 4 | 1 | 68,5 | 10 000 | 21 | 81 | | | | | | | | |
| 5 | 13 | 42,2 | 50 | 2 | 6 | | 15,2 | 7,0 | 58,2 | 3,2 | 8,8 | 12,7 | 17,1 |
| 6 | 1 | 211,7 | 7 300 | | | 80 | | | | | | | |
| 7 | 6 | 95,6 | 3 600 | 11 | 22 | 71 | 14,9 | | | | | | |
| 8 | 6 | 170,6 | 3 900 | | | 83 | | 8,2 | 52,7 | 3,7 | 10,0 | 15,6 | 18;0 |
| 9 | 6 | 56,0 | 7 000 | | | 55 | | 6,6 | 66,1 | 4,3 | 10,4 | 9,8 | 9,4 |
| 10 | 6 | 108,8 | 12 000 | 16 | 40 | 83 | | 7,3 | 55,9 | 4,8 | 13,2 | 11,7 | 14,4 |
| 11 | 1 | 91,0 | 14 500 | | | | | | | | | | |
| 12 | 1 | 95,4 | 27 000 | 36 | 70 | | 13,4 | 7,9 | 51,1 | 3,7 | 6,0 | 16,5 | 22,7 |
| 13 | 10 | 20,4 | 300 | | | | | | | | | | |
| 14 | 11 | 23,4 | | 3 | 12 | | 15,5 | | | | | | |
| 15 | 5 | 30,2 | 800 | 18 | 52 | | | 7,0 | 56,1 | 2,9 | 8,4 | 11,9 | 20,7 |
| 16 | 13 | 113,2 | 4 600 | | | 58 | | | | | | | |

Tab. 2 - Einzelmeßwerte (Übersicht II)

| Lfd. Nummer | Diagnose * | Plasminogen (%) | Zellzahl (WBC/ccm) | BSG 1.Std. (mm) | BSG 2.Std. (mm) | Komplement (mg/dl) | Hämoglobin (g/dl) | Gesamteiweiß (g/dl) | Serum-Elektrophorese | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | Albumine | $\alpha_1$-Fraktion | $\alpha_2$-Fraktion | ß-Fraktion | -Fraktion |
| 17 | 7 | 100,7 | 5 100 | | | 51 | | | | | | | |
| 18 | 1 | 95,4 | 15 000 | | | | 10,4 | 6,8 | 40,4 | 6,0 | 11,6 | 13,9 | 28,1 |
| 19 | 1 | 78,4 | 5 200 | | | 60 | | | | | | | |
| 20 | 11 | 56,7 | 300 | | | | 13,6 | | | | | | |
| 21 | 9 | 28,2 | 4 600 | 8 | 27 | 58 | 14,9 | | | | | | |
| 22 | 5 | 43,1 | 850 | | | | 16,5 | | | | | | |
| 23 | 5 | 54,9 | 600 | 8 | 17 | 48 | 14,6 | 6,7 | 57,7 | 3,4 | 10,8 | 14,3 | 13,8 |
| 24 | 5 | 95,4 | 500 | | | | | | | | | | |
| 25 | 5 | 52,7 | 350 | | | 70 | | | | | | | |
| 26 | 13 | 25,0 | 3 500 | 32 | 63 | 52 | | 7,0 | 61,0 | 3,0 | 8,0 | 10,0 | 18,0 |
| 27 | 5 | 39,1 | 1 600 | 2 | 14 | 64 | | 7,7 | 61,8 | 3,2 | 7,6 | 12,7 | 14,7 |
| 28 | 5 | 34,3 | 200 | 7 | 23 | 42 | | 7,0 | 55,7 | 3,7 | 8,6 | 10,4 | 21,6 |
| 29 | 8 | 33,0 | 400 | 4 | 12 | | 14,5 | 6,7 | 61,5 | 3,1 | 7,6 | 10,8 | 17,0 |
| 30 | 10 | 107,5 | 37 200 | 11 | 28 | | 16,7 | 6,7 | 56,4 | 5,5 | 11,0 | 11,9 | 15,2 |
| 31 | 1 | 15,4 | | | | | 10,7 | 7,0 | 51,0 | 3,0 | 11,0 | 11,0 | 25,0 |
| 32 | 3 | 67,7 | 5 200 | 7 | 23 | 65 | 17,2 | | | | | | |

Tab. 2 - Einzelmeßwerte (Übersicht III)

| Lfd. Nummer | Diagnose * | Plasminogen (%) | Zellzahl (WBC/ccm) | BSG 1.Std. (mm) | BSG 2.Std. (mm) | Komplement (mg/dl) | Hämoglobin (g/dl) | Gesamteiweiß (g/dl) | Serum-Elektrophorese | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | Albumine | $\alpha_1$-Fraktion | $\alpha_2$-Fraktion | ß-Fraktion | -Fraktion |
| 33 | 3 | 65,7 | 2 700 | | | 75 | | | | | | | |
| 34 | 3 | 73,5 | 31 800 | | | | | 6,7 | 58,5 | 4,5 | 10,3 | 11,9 | 14,8 |
| 35 | 3 | 91,4 | 36 600 | | | 51 | | | | | | | |
| 36 | 3 | 132,8 | 40 000 | | | | | | | | | | |
| 37 | 3 | 112,3 | 400 | | | | | | | | | | |
| 38 | 1 | 75,3 | | 39 | 63 | | 13,6 | 7,2 | 57,0 | 3,0 | 8,0 | 12,0 | 20,0 |
| 39 | 4 | 46,7 | 12 300 | | | 30 | 12,8 | | | | | | |
| 40 | 4 | 32,1 | 7 500 | | | | 11,0 | 8,1 | 49,1 | 4,6 | 9,8 | 11,6 | 24,8 |
| 41 | 4 | 20,7 | 5 100 | | | 52 | | | | | | | |
| 42 | 1 | 88,0 | 13 200 | 27 | 57 | 68 | 13,0 | 7,1 | 57,9 | 5,0 | 11,5 | 12,0 | 12,8 |
| 43 | 5 | 83,4 | 1 100 | 88 | 125 | 36 | 14,0 | 6,2 | 55,6 | 4,7 | 11,8 | 13,3 | 14,6 |
| 44 | 2 | 18,0 | 8 500 | | | 57 | | | | | | | |
| 45 | 2 | 60,8 | 8 500 | | | 57 | | | | | | | |
| 46 | 12 | 20,0 | | 78 | 125 | | 14,3 | 7,6 | 57,0 | 2,0 | 4,0 | 5,0 | 32,0 |
| 47 | 3 | 34,3 | 150 | | | | | | | | | | |
| 48 | 5 | 74,5 | | 5 | 13 | | 14,9 | 7,8 | 62,9 | 3,3 | 8,7 | 12,0 | 13,1 |
| 49 | 3 | 142,2 | 14 200 | 95 | 150 | | | | | | | | |

Tab. 2 - Einzelmeßwerte (Übersicht IV)

| Lfd. Nummer | Diagnose * | Plasminogen (%) | Zellzahl (WBC/ccm) | BSG 1.Std. (mm) | BSG 2.Std. (mm) | Komplement (mg/dl) | Hämoglobin (g/dl) | Gesamteiweiß (g/dl) | Serum-Elektrophorese | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | Albumine | $\alpha_1$-Fraktion | $\alpha_2$-Fraktion | ß-Fraktion | -Fraktion |
| 50 | 2 | 104,0 | | 70 | 97 | | 12,0 | | 44,0 | 7,0 | 15,0 | 11,0 | 23,0 |
| 51 | 1 | 116,2 | 8 700 | 52 | 93 | 75 | 11,7 | 6,4 | 52,3 | 5,8 | 13,7 | 11,7 | 16,5 |
| 52 | 1 | 46,1 | 15 700 | | | | | | | | | | |
| 53 | 14 | 126,2 | | | | | | | | | | | |
| 54 | 1 | 85,8 | 22 000 | 2 | 4 | | 14,5 | 7,5 | 60,0 | 3,0 | 9,0 | 10,0 | 18,0 |
| 55 | 1 | 65,4 | 47 000 | | | | | 7,6 | 49,6 | 5,4 | 10,6 | 12,4 | 22,0 |
| 56 | 11 | 95,6 | | 11 | 31 | | | 7,1 | 63,0 | 4,0 | 9,0 | 8,0 | 16,0 |
| 57 | 1 | 78,6 | 3 500 | | | | | | | | | | |
| 58 | 3 | 67,9 | 17 600 | | | | | | | | | | |
| 59 | 2 | 106,1 | 4 800 | | | 70 | 14,0 | | | | | | |
| 60 | 10 | 25,1 | 100 | | | | | 6,8 | 59,1 | 4,3 | 9,0 | 13,9 | 13,7 |
| 61 | 5 | 47,5 | 400 | 4 | 9 | 53 | | 7,2 | 59,5 | 4,5 | 8,8 | 13,2 | 14,0 |
| 62 | 11 | 66,8 | | | | | | | | | | | |
| 63 | 5 | 52,7 | 16 100 | 5 | 20 | 30 | 14,4 | 6,5 | 62,0 | 3,0 | 6,0 | 8,0 | 21,0 |
| 64 | 5 | 58,5 | 250 | 8 | 30 | | 14,4 | | | | | | |
| 65 | 1 | 260,2 | | 68 | 109 | | 11,9 | 7,0 | 50,0 | 4,0 | 15,0 | 13,0 | 18,0 |
| 66 | 11 | 46,1 | | 4 | 14 | | | | | | | | |

Tab. 2 - Einzelmeßwerte: Diagnoseschlüssel (*)

| | |
|---|---|
| 1 | rheumatoide Arthritis |
| 2 | juvenile rheumatoide Arthritis |
| 3 | Arthritis |
| 4 | Psoriasis-Arthritis |
| 5 | Gon- und Coxarthrose |
| 6 | Morbus Bechterew |
| 7 | Morbus Paget |
| 8 | Chondromalacie |
| 9 | Dysplasie |
| 10 | Trauma |
| 11 | Erguß |
| 12 | Tumor |
| 13 | Stoffwechselbedingte Gelenkerkrankungen |
| 14 | Operation |

Tab. 3 - Einzelmeßwerte zu den Abbildungen 6 und 7 -
BSG-Werte (1. und 2.Stunde)/Plasminogen

| BSG (mm) | | |
|---|---|---|
| 1.Stunde | 2.Stunde | Plasminogen (% Norm) |
| 1 | 3 | 63,0 |
| 6 | 21 | 68,5 |
| 11 | 22 | 95,6 |
| 16 | 40 | 108,8 |
| 36 | 70 | 95,4 |
| 4 | 12 | 33,0 |
| 11 | 28 | 107,5 |
| 7 | 23 | 67,7 |
| 39 | 63 | 75,3 |
| 27 | 57 | 88,0 |
| 95 | 150 | 142,2 |
| 70 | 97 | 104,0 |
| 52 | 93 | 116,2 |
| 2 | 4 | 85,5 |
| 68 | 109 | 260,2 |

| BSG 1.Stunde/Plasminogen | BSG 2.Stunde/Plasminogen |
|---|---|
| n = 15 | n = 15 |
| r = 0,62 | r = 0,69 |
| Regressionsgerade | Regressionsgerade |
| y = ax + b | y = ax + b |
| a = 0,99 | a = 0,83 |
| b = 75,74 | b = 54,03 |

Tab. 4 - Einzelmeßwerte zu Abbildung 8 -

Alpha-2-Globulin/Plasminogen

| Alpha-2-Globulin (rel. %) | Plasminogen (% Norm) |
|---|---|
| 12,2 | 76,0 |
| 10,0 | 170,6 |
| 10,4 | 56,0 |
| 13,2 | 108,8 |
| 6,0 | 95,4 |
| 11,6 | 95,4 |
| 7,6 | 33,0 |
| 11,0 | 107,5 |
| 11,0 | 15,4 |
| 10,3 | 75,5 |
| 8,0 | 75,3 |
| 9,8 | 32,1 |
| 11,5 | 88,0 |
| 15,0 | 104,0 |
| 13,7 | 116,2 |
| 9,0 | 85,8 |
| 10,6 | 65,4 |
| 15,0 | 260,2 |

n = 18

r = 0,48

Regressionsgerade

y = ax + b

a = 10,99

b = - 27,46

## 6.2. Literaturverzeichnis


Allison, C.A. :Interactions of macrophages and complement components in the pathogenesis of chronic inflammation
Nr. 236, Abstracts, XIV Int. Congr. Rheum., San Francisco (1977)

Astrup, T., Mullertz, S. :The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity
Arch. Biochem. 40 (1952), 346

Caughey, D.E., Highton, T.C. :Needle biopsy of the synovial membrane
NZ Med. J. 64 (1965), 444 - 446

Christensen, L.R. :Streptococcal fibrinolysis: A proteolytic reaction due to serum enzym activated by streptococcal fibrinolysin
J. Gen. Physiol. 28 (1945), 363

Christensen, L.R., Mac Leod, C.M. :A proteolytic enzym of serum: Characterization, activation and reaction with inhibitors
J. Gen. Physiol. 28 (1945), 559

Christensen, L.R. :Methods for measuring the activity of components of the streptococcal fibrinolytic system and the streptococcal desoxyribonuclease
J. Clin. Invest. 28 (1949), 163

Dastre, A. :Fibrinolyse dans le sang
Arch. Physiol. Norm. Path. V/5 (1893), 661

Delenze, C., Pozerski, E. :zitiert v. Christensen, L.R. (1945) siehe dort, veröffentlicht in: Compt. rend. Soc. Biol. 55 (1933), 690

Forestier, J. :Instrumentation pour medical C.R. Soc. Biol. Paris 110 (1932), 186

Fraga, A., Mintz, G., Lazcano, M.A. :An unusual complication of synovial punch biopsy Arth. Rheum. 10 (1967), 160 - 161

Hartmann, F., Deicher, H. :Kap.: Bindegewebe in Klin. Pathophysiol., Siegenthaler, W., 3. überarbeitete und erweiterte Auflage Thieme-Verlag, Stuttgart (1976), 931 - 962

Harris, E.D. :Cellular control of the collagen breakdown in rheumatoid arthritis Nr. 237, Abstracts, XIV Int. Congr. Rheum., San Francisco (1977)

Hedner, U., Nilsson, I.M. :Determination of plasminogen in human plasma by a casein method Thromb. Diath. Haemorrh. 14 (1965), 454

Hedner, U., Nilsson, I.M. :Comparison between a direct and an indirect method for determing plasminogen Thromb. Diath. Haemorrh. 26 (1971), 289

Heimburger, N. :The mechanism of action of streptokinase J. Clin. Pathol. 25 (1972), 632

Hollander, J.L. :The most neglected differential diagnostic test in arthritis Arth. Rheum. 3 (1960), 364 - 367

Huth, F., Klein, W.: Punktionsdiadnostik von Gelenken
Enke-Verlag, Stuttgart (1977), 3 - 4

Jacobi, E.: Koagulometrische Plasminogenbestimmung
Patent Nr. 2 338 254 mit Zusatzpatent Nr. 24 31 342
Deutsches Patentamt, München (1975)

Jacobi, E., Zemke, H., Bremer, G., Richter, O.: Plasminogenbestimmung als Routinetest im Koagulometer
Laboratoriumsblätter, 28. Jahrg., p. 107 - 113

Kaplan, M.H.: Nature and role of the lysis factor in hemolytic streptococcal fibrinolysis
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57 (1944), 40

Krane, S.M., Robinson, D.A., Lowther, D.A.: Tissue destruction in rheumatoid arthritis
XIV Int. Congr. Rheum., S 5 (1977), Academy Communications, New York, N.Y.

Mac Farlane, R.G., Pilling, J.: Observations on fibrinolysis: Plasminogen, Plasmin and Antiplasmin content of human blood
Lancet 251 (1946), 562

Mancini, G., Carbonara, A.O., Heremans, J.F.: Immunochemical quantitation of antigen by single radial immunodiffusion
Immunochemistry 2 (1965), 235

Mikklesen, W.M., Duff, F., Castor, C.W., Zevely, A.J.: The diagnostic value of the punch biopsy of the knee synovium
Arch. Intern. Med. 102 (1958), 977 - 986

Monkhouse, F.C., Milojevic, S., Schmitt, A. :The significance of plasma inhibitor(s) in the control of fibrinolytic (plasmin) activity in blood
Thromb. Diath. Haemorrh. 28 (1972), 367

Nolf, P. :zitiert v. Mac Farlane, R.G. (1946), siehe dort, veröffentlicht in:
Arch. Int. Physiol. 19 (1921), 227

Parker, R.H., Pearson, C.M. :A simplified synovial biopsy needle
Arth. Rheum. 6 (1963), 172 - 176

Polley, H.F., Bickel, W.H. :Punch biopsy of the synovial membrane
Ann. Rheum. Dis. 10 (1951), 277 - 287

Remert, L.P., Cohen, P. :Partial purification and properties of a proteolytic enzyme of human serum
J. Biol. Chem. 181 (1949), 431

Rodan, G.P., Yunis, E.J., Totten, R.S. :Experience with the punch biopsy of synovium in the study of the joint diseases
Ann. Intern. Med. 53 (1960), 319 - 331

Sandson, J., Hamermann, B. :Binding of an alpha-globulin to hyaluronoprotein in pathological synovial fluid
Science 146 (1964), 70

Schumacher, H.R., Kulka, J.P. :Needle biopsy of the synovial membran - experience with the Parker-Pearson-Needle
N. Engl. J. Med. (1972), 416 - 419

Stafford, Ch., Niedermeier, W., Holley, H.L. :Studies of the concentration and intrinsic viscosity of hyaluronic acid in synovial fluids of patients rheumatic diseases Ann. Rheum. Dis. 23 (1964), 1526

Tillet, W.S., Garner, R.L. :The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci J. Exp. Med. 58 (1933),485

Tolk, J., Földi, M. :Diagnostischer Wert der Synovialbiopsie mit der Parker-Pearson-Nadel Z. Rheumaforsch. 30 (1971), 295 - 304

Troll, W., Sherry, S., Wachman, J. :The action of plasmin synthetic substrates J. Biol. Chem. 208 (1954), 85

Zevely, H.A., French, A.H., Mikklesen, W.M., Duff, I.F. :Synovial specimen obtained by knee joint punch biopsy Amer. J. Med. 20 (1956), 510 - 519

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H.L. Krüskemper für die freundliche Überlassung des Themas und die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. E. Jacobi für seinen fachlichen Rat und seine geduldige Betreuung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Ebenfalls danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. W. Klein, der durch die freundliche Überlassung der Gelenkpunktate die Untersuchung in diesem Rahmen ermöglichte.

Lebenslauf

Am 12.Juli 1951 wurde ich, Herbert Zemke, als einziges Kind des Bundesbahnarbeiters Ernst Wilhelm Zemke und seiner Ehefrau Walburga Zemke, geb. Färbinger, in München-Pasing geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule, 1957 - 1965, in Unterwössen/Obb., begann ich eine Lehre als Bau- und Möbelschreiner, die ich 1968 mit der Gesellenprüfung abschloß.

Von 1968 - 1973 besuchte ich das Kolleg St. Matthias in Wolfratshausen, wo ich im Rahmen des Zweiten Bildungsweges 1973 die allgemeine Hochschulreife erwarb.

Im Wintersemester 1973/74 war ich an der Pädagogischen Hochschule in Neuss immatrikuliert. Im Januar 1974 wurde ich zur Bundeswehr eingezogen, im März desselben Jahres, nach Zuteilung eines Studienplatzes,wieder entlassen.

Seit dem Sommersemester 1974 studiere ich, ohne Unterbrechung, an der Universität Düsseldorf Medizin. Am 26.März 1976 bestand ich hier die Ärztliche Vorprüfung, am 31.März 1977 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Zur Zeit studiere ich im 10.Semester Medizin und werde im März 1979 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ablegen.